

Modul 5.2

Teil : Gynäkologie und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. Emons

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Georg-August-Universität Göttingen

- Zervixkarzinom
- Endometriumkarzinom

Skript zur Vorlesung V
(nur für den eigenen Gebrauch
Prof.Dr.Emons 2005)

Topographische Anatomie der Beckenorgane

+ Blutversorgung und Lymphabflusswege

Morphologische Entwicklung des Zervixkarzinoms :

- Zervikale intraepitheliale Neoplasie (Grad I-III) (CIN I-III)
- Carcinoma *in situ*
- mikroinvasives Karzinom
- invasives Karzinom

Ursachen : HPV high risk

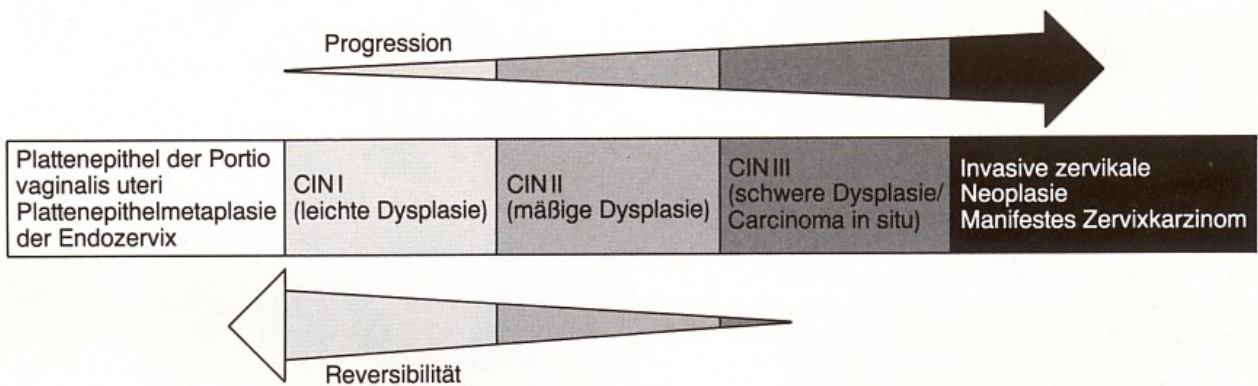


Tabelle 114. Einteilung und Bewertung der zytodiagnostischen Befunde und ihre Zuordnung zu den Atypiegraden der intraepithelialen Neoplasien. (Deutsche Gesellschaft für Cytologie, 1986, sog. Münchener Nomenklatur)

Gruppe	Zytologische Diagnose	Empfohlene Maßnahmen
I	Regelrechtes Zellbild	∅
II	Normales Zellbild, aber mit sicher gutartigen entzündlichen, metaplastischen, regenerativen oder degenerativen Veränderungen	(Eventuell Kontrolle nach Therapie)
III	Unklares Zellbild bedingt durch 1. Schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen 2. Schwer regressiv veränderte Zellen, die möglicherweise von einer Präkanzerose oder einem Karzinom stammen; Endometriumzellen nach der Menopause	Kurzfristige Abstrichkontrolle nach empfohlener Therapie Bei Endometriumzellen Abrasio
III D	Leichte Dysplasie (CIN I) mäßige Dysplasie (CIN II)	Kontrolle innerhalb von 3 Monaten
IV A	Schwere Dysplasie Carcinoma in situ (CIN III)	Therapeutische Konisation (oder Hysterektomie)
IV B	Carcinoma in situ, Verdacht auf invasives Wachstum	Diagnostische Konisation und Abrasio
V	Invasives Karzinom	Konisation und Abrasio, Probeexzision bei makroskopisch erkennbarem Tumor
∅	Technisch unbrauchbares Präparat	Baldige (innerhalb von 14 Tagen) Wiederholung des Abstrichs

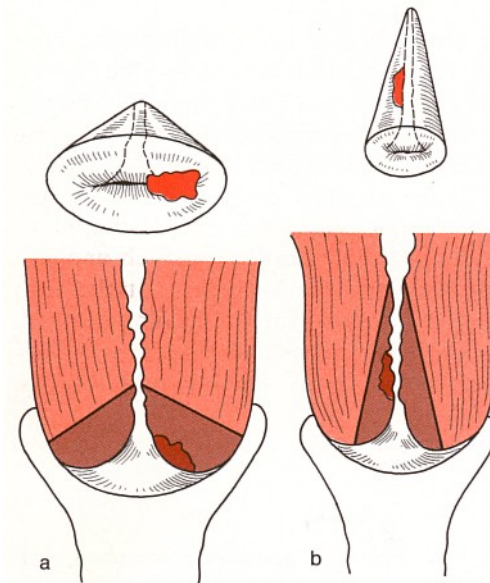
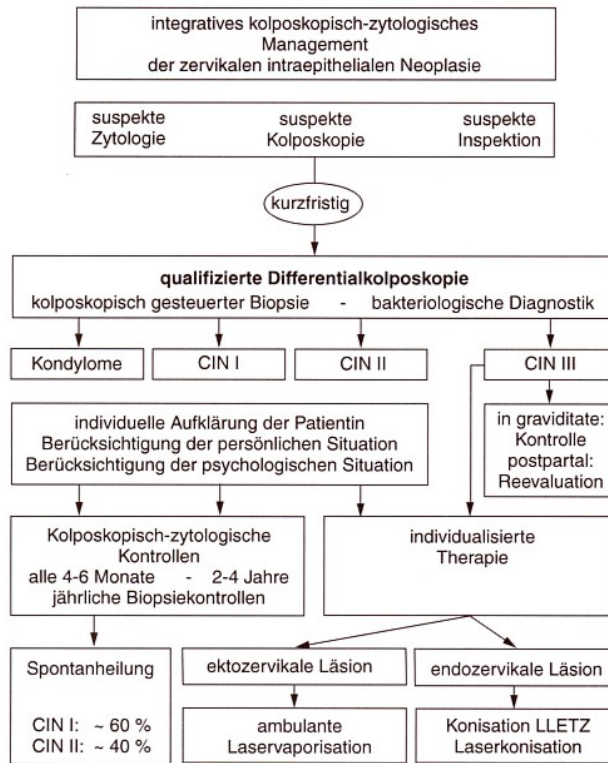
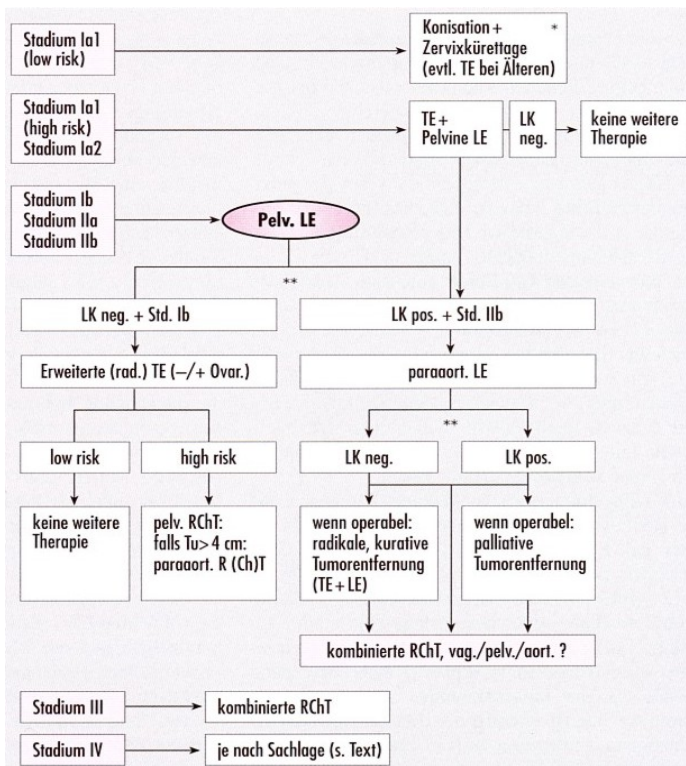


Tabelle 116. Beziehungen zwischen der Stadieneinteilung (FIGO) und der TNM-Klassifizierung des Zervixkarzinoms (Kurzfassung). (Aus TNM-Klassifikation maligner Tumoren 1987)

TNM	Cervix uteri	FIGO
Tis	Carcinoma in situ	0
T1	Begrenzt auf Uterus	I
T1a	Diagnose nur durch Mikroskopie	1a
T1a1	Minimale Stromainvasion	Ia1
T1a2	Tiefe ≤ 5 mm, horizontale Ausbreitung ≤ 7 mm	Ia2
T1b	Läsionen größer als T1a2	1b
T2	Ausdehnung jenseits Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zur Vagina/unteres Drittel	II
T2a	Parametrium frei	IIa
T2b	Parametrium befallen	IIb
T3	Ausdehnung bis zur Vagina/unteres Drittel/Beckenwand/Hydronephrose	III
T3a N ₀	Vagina/unteres Drittel	IIIa
T3b jedes N	Beckenwand/Hydronephrose	IIIb
T4, jedes N	Schleimhaut von Harnblase/ Rektum/jenseits des kleinen Beckens	IVa
M1, jedes T, jedes N	Fernmetastasen	IVb



Morphologische Entwicklung des Endometriumkarzinoms :

- glandulär zystische Hyperplasie (+/- Atypien)
- komplexe Hyperplasie (+/- Atypien)
- gut differenziertes Endometriumkarzinom
- high risk Endometriumkarzinom

Tab. 1 Zwei unterschiedliche Entitäten des Endometriumkarzinoms (nach 4, 7, 9, 10, 11, 26, 28)

Charakteristikum	Typ I	Typ II
Menstruationsanamnese	anovulatorische Blutungen	keine Störungen
Fertilität	reduziert, häufig Infertilität	keine Störungen
Menopause	oft nach dem 50. Lebensjahr	oft vor dem 50. Lebensjahr
Vaginalzytologie in der Postmenopause	estrogenbetont	atrophisch
Ovarialhistologie	Thekahyperplasie, Stein-Leventhal-Syndrom, estrogenproduzierende Tumoren	Fibrose
Erkrankungsalter	perimenopausal	späte Postmenopause/Senium
umgebendes Endometrium	Hyperplasie	Atrophie
Myometrium	Myome, Endometriosis genitalis interna	keine pathologischen Veränderungen
Adipositas	oft vorhanden	in der Regel nicht vorhanden
Hyperlipidämie	oft vorhanden	in der Regel nicht vorhanden
Diabetes mellitus	oft vorhanden	in der Regel nicht vorhanden
Symptombdauer	in der Regel lang	in der Regel kurz
Differenzierung des Karzinoms	> 80% G1, G2	> 60% G3
histologischer Typ	meist reine Adenokarzinome	häufig anaplastische, seröse oder klarzellige Karzinome
myometrane Infiltration	meist oberflächlich	meist tief
lymphogene Metastasierung	selten	häufig
Expression des Progesteronrezeptors	häufig	selten bis fehlend
Ansprechrate auf Gestagen-Therapie	hoch	niedrig
Prognose	gut	zweifelhaft

Ätiologie des estrogenassoziierten Endometriumkarzinoms (Typ 1)

Reine Östrogeneinwirkung



Endometriumhyperplasie
ohne Atypien



atypische Endometriumhyper-
plasie



endometrioides Ca G1, G2



endometrioides Ca G3

Mutationen:

ras
PTEN
klonale Expansion

(90% monoklonal)
loss of mismatchrepair
(Hypermethylierung des MLH1
Promotor)
→ Mikrosatelliteninstabilität

(99% monoklonal)
weitere Mutationen: *p53*
Verlust : ER/PR

KARZINOGENESE TYP 2

Alter



Menopause



atrophisches Endometrium



← Mutation p53

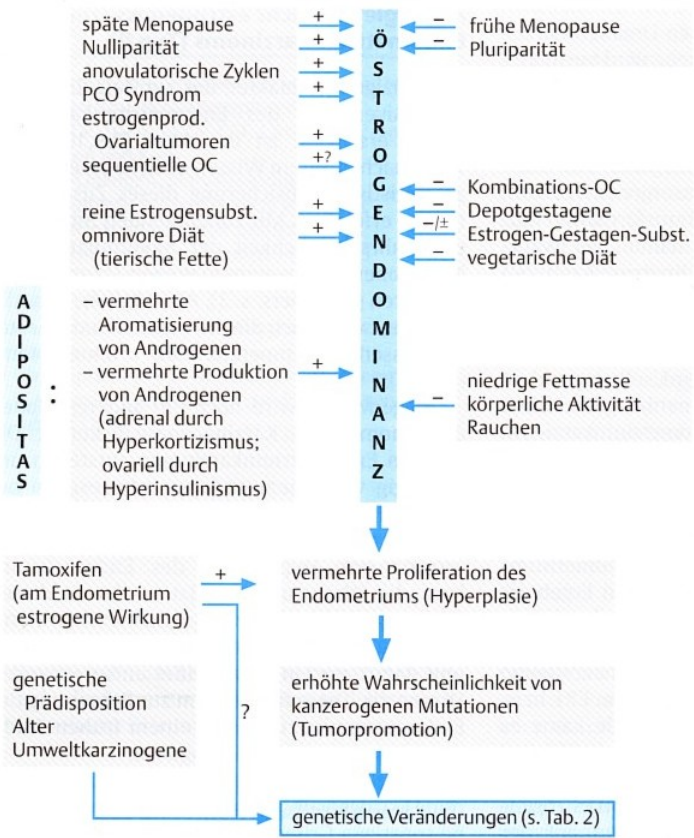
intraepitheliales Endometrium Ca



← weitere Mutationen durch genetische Instabilität

invasives serös-papilläres Ca

Ursache: genetische
Prädisposition?
Umweltkarzino-
gene?
Bestrahlung!



Klassifikation der Endometriumhyperplasien (International Society of Gynecological Pathologists, WHO, 1994)	
Typ	Progression zum Karzinom
Einfache Hyperplasie (zystisch ohne Atypien)	1%
Komplex (adenomatös ohne Atypien)	2%
Einfach mit Atypien	8%
Komplex mit Atypien	29%

Risikofaktoren und relatives Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms. (Modifiziert nach [3])

Faktor	Risiko	Relatives Risiko
Adipositas	↑	3–10
Menopausale Östrogentherapie	↑	4,5–13,9
Orale Kontrazeptiva	↓	0,5
Sequenzielle orale Kontrazeptiva	↑	Unbekannt
Diabetes mellitus	↑	1,43–1,63
Nullparität	↑	?
Tamoxifen postmenopausal	↑	4,01
Späte Menopause	↑	2,4
Frühe Menarche (<12 Jahren)	↑	1,6–2,4
PCO-Syndrom	↑	ca. 5
Alkohol	Prämenopausal ↑ Postmenopausal ↓	?
Rauchen	↓	0,7–0,9

Rezidivrisiko in Abhängigkeit von Prognosefaktoren [23]

Prognosefaktor	Rezidivrisiko [%]
G1	7,2
G2	15,6
G3	33
Schleimhautbefall	3,1
Myometriumbefall 1/3	12,8
Myometriumbefall 2/3	17,2
Myometriumbefall 3/3	32,1
Adnexbefall	14,4
Isthmus/Zervixbefall	16
Positive Peritoneal- zytologie	18,8
Blutgefäßeinbruch	26,5

G: Grading

Stadieneinteilung des Korpuskarzinoms mit Gegenüberstellung der FIGO- und TNM- Klassifikation [26]

TNM-Kategorie	FIGO-Stadium	Definition
TX		Primärtumor nicht beurteilbar
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	0	Carcinoma in situ (s. Text)
T1	I	Karzinom auf den Uterus beschränkt
T1a	IA	Karzinom auf Endometrium begrenzt
T1b	IB	Infiltration der inneren Myometriumhälfte
T1c	IC	Infiltration der äußeren Myometriumhälfte
T2	II	Infiltration der Zervix, aber nicht über den Uterus hinausreichend
T2a	IIA	Infiltration der Zervixdrüsen
T2b	IIB	Infiltration des Zervixstromas
T3 und/oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung spezifiziert als T3a, b, N1 und/oder N1, FIGO IIIA, B, C
T3a	IIIA	Infiltration der Serosa und/oder der Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastase) und/oder Karzinomzellen im Ascites oder peritonealer Spülflüssigkeit
T3b	IIIB	Karzinomausbreitung in die Vagina /direkte Ausbreitung oder Metastase)
N1	IIIC	Pelvine und/oder paraaortale Lymphknotenbeteiligung
T4	IVA	Karzinominfiltration der Harnblasenschleimhaut und/oder der Darmschleimhaut
M1	IVB	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexe, einschließlich intraabdomineller Lymphknotenmetastasen mit Ausnahme der paraaortalen und/oder der inguinalen Lymphknoten)

Empfehlungen I (ohne Atypie, glandulär zyst. H)

- Beseitigung der endokrinol. Ursache
- Ausschluss östrogenprod. Tumor
- Zyklusregulation (z. B. bei PCO Ovulationsinduktion)
- zyklische Gestagene, OC, Gestagen IUP
- Endometriumablation ???
- (HE)

Empfehlungen II

komplexe Hyperplasie ohne Atypie (Entartungsrisiko: 3%) → Ausschluss östrogenproduzierender Tumor

- a) Frauen mit Kinderwunsch:
6 Mon. mittelhoch dosierte Gestagene
(z. B. 50-100 mg MPA oder 40-80 mg MGA/die)
oder GnRH ± Gestagene.
Kontroll HSK + Abrasio → wenn o.B. → Ovulations-
induktion.
Wenn keine SS oder kein KW mehr → OC, Gestagen
IUP, zyklische Gestagene, engmaschige sonograf.
Kontrollen, großzügig histolog. Abklärung, → HE

Empfehlungen III

komplexe Hyperplasie ohne Atypie

- b) Kinderwunsch erfüllt
- HE
 - wenn massiver Wunsch zum Erhalt des
Uterus und gute Compliance → konserva-
tive Therapie
- Cave: Persistenz der auslösenden Faktor-
en wie PCO oder Adipositas

Empfehlungen IV

atypische Hyperplasie

Entartungsrisiko 10 – 30%

Therapie: HE (ggf. abdominal + SS,
weitergehende OP wenn Ca)

Empfehlungen V

atypische Hyperplasie

Frauen <40 Jahre, Kinderwunsch u. hohe Compliance

- nach Risikoaufklärung
z. B. GnRH + hochdosierte Gestagene über 6 Monate
- Kontroll HSK + Abrasio
wenn Remission (atrophisches oder funktionelles
Endometrium)
- Schwangerschaftsinduktion
ansonsten alle 6 Monate HSK + gezielte Biopsien
bzw. Abrasio

Bei RZ oder erfülltem KW → HE (s. o.)

Empfehlungen VI

Hormonsubstitution bei Frauen mit Uterus

- nie alleinige ERT (auch kein E₃ systemisch oder 0,3 mg CEE oder Gel oder Pflaster; Ausnahme E₃ vaginal)
- mindestens 12 – 14 Tage/Mon. suffiziente Gestagen dosis
- am sichersten kontinuierlich kombiniert E + P
- Langzyklusprotokolle: Sicherheit nicht ausreichend belegt

Endometrium-Ca: Früherkennung

Zytologie, endouterines Sampling, TVS

- keine Prognoseverbesserung bei asymptomatischen Frauen
- sinnvoll bei: Adipositas, Diabetes mellitus, Tamoxifen, histologisch gesicherter Hyperplasie, familiärer Belastung (HNPCC-Syndrom), PCOS

Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio

- bei allen uterinen Blutungen in Postmenopause und Senium
Leitlinien DKG, DGGG

großzügige Indikation bei nicht eindeutig erklärbarer Blutungsstörung >35 Jahre

HE + Adnektomie + Scheidenmanschette

+

Nachbestrahlung

? ? ?

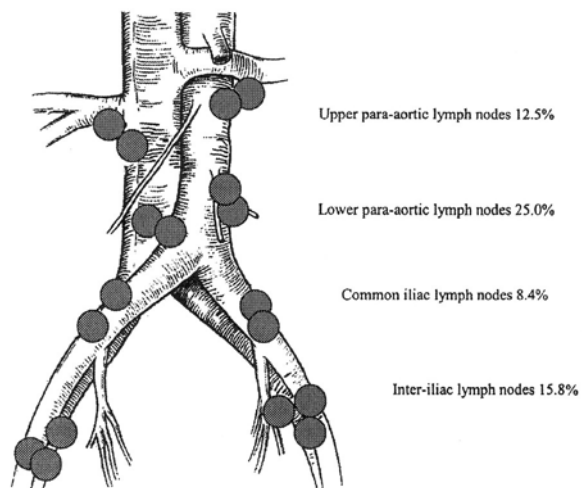


Fig.1. The distribution of nodal metastases.

Interdisziplinäre Leitlinien Deutsche Krebsgesellschaft und DGGG

Stadiengerechte Operation

Ia G1, G2

Abd. HE + Adnektomie bdsts.

Anmerkung: Viele Autoren empfehlen komplettes Staging

Ia G3, Ib

Abd. HE + Adnektomie bdsts. ± Lymphonodektomie
(zu empfehlen bei G3, high risk Histologie)

Ic

Abd. HE + Adnektomie bdsts. + pelvine ± paraaortale
Lymphonodektomie

Ila, b

Erweiterte radikale HE + Adnektomie bdsts.
+ pelvine ± paraaortale Lymphonodektomie

IIla

Abdom. HE + Adnektomie bdsts.
Omentektomie, pelvine ± paraaortale Lympho-
nodektomie

IIIb

(erweiterte radikale) abd. HE + Adnektomie bdsts.
+ partielle Kolpektomie + pelvine ± paraaortale
Lymphonodektomie
oder HE + Adnexe + lokale Tumorexzision

IIIc

Abdominale HE + Adnektomie bdsts. + pelvine
+ paraaortale Lymphonodektomie

Therapie des disseminierten Endometrium Ca

- gut differenziert, PR+, geringe Eilbedürftigkeit
oder CHT nicht zumutbar:
200 mg MPA/d (Alternativen: TAM, GnRH-A,
Aromatasehemmer)
- schlecht differenziert: PR neg., hohe Eilbe-
dürftigkeit; CHT zumutbar:
Adriamycin/Cisplatin (Alternativen: Epirubicin/
Carboplatin)

Endometrium-Ca: Nachsorge

- Gyn. Untersuchung, Cyto, Kolposkopie, TVS
alle 3 Monate während der ersten 3 Jahre,
dann halbjährlich → Erkennung Lokalrezidiv
- cave: Lymphocelen, Verklebung der Scheide
(nach Radiatio), Hydronephrose
- cave: Zweitmalignome (Mamma, Magen-Darmtrakt)
- Tumormarker, sonstige Bildgebung: routinemäßig
kein Nutzen, nur bei Indikation